

DAS PHENOLISCHE LAXATIVUM BISACODYL
- SEIN METABOLISMUS UND SEINE WIRKUNG AUF IONEN -
VERSCHIEBUNGEN IM MENSCHLICHEN DÜNNDARM

PETER PRZYBYLSKI

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

DAS PHENOLISCHE LAXATIVUM BISACODYL
- SEIN METABOLISMUS UND SEINE WIRKUNG AUF IONEN -
VERSCHIEBUNGEN IM MENSCHLICHEN DÜNNDARM

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
PETER PRZYBYLSKI
aus Berlin

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. Josef Fischer

Referent:

Professor Dr. Klaus Ewe

Korreferent:

Professor Dr. Johannes Weis

Tag der mündlichen Prüfung:

29. Januar 1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN I · RUF 0 6132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Phenolische Laxantien	1
1.2. Leberschädigung durch phenolische Laxantien	2
1.3. Einfluß von Bisacodyl auf den Nettotransport von Wasser und Elektrolyten im menschlichen Dünndarm	3
2. MATERIAL UND METHODEN	5
2.1. Material	5
2.1.1. Versuchspersonen	5
2.1.2. Sonde	5
2.1.3. Pumpe	5
2.1.4. Perfusionslösung	6
2.2. Methoden	7
2.2.1. Versuchsaufbau, Durchführung der Perfusion	7
2.2.2. Bestimmung von Na^+ , K^+ und Glucose	9
2.2.3.1. PEG- C^{14} -Bestimmung	9
2.2.3.2. Resorptions-/Sekretionsberechnung mittels PEG- C^{14}	9
2.2.4. Bisacodyl-Bestimmung	9
2.2.4.1. Isolierung des Bisacodyl bzw. Desacetyl-Bisacodyl	9
2.2.4.2. Identifizierung von Bisacodyl/Desacetyl-Bisacodyl	10
2.2.4.3. Quantitative Bestimmung des Desacetyl-Bisacodyl	11
2.2.4.4. Nachweis des glucuronidgebundenen Desacetyl-Bisacodyl	12
2.2.4.5. Leerwerte und Eichkurve	12
2.2.5. Statistische Methoden	13
3. ERGEBNISSE	14
3.1. Resorption des Bisacodyl	14
3.2. Bisacodyl-Ausscheidung in Urin und Galle	14
3.3. Die Wirkung des Bisacodyl auf den Nettotransport von Wasser, Elektrolyten und Glucose im Dünndarm	16
3.4. Die laxative Wirkung des Bisacodyl bei den 5 Versuchspersonen	26

	Seite
4. DISKUSSION	27
4.1. Kritik der Arbeit	27
4.1.1. Nachweis von Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid	27
4.1.2. Bisacodyl-Resorption	27
4.2. Das Schicksal von Bisacodyl im menschlichen Organismus	27
4.3. Der Einfluß von Bisacodyl auf den Nettotransport von Wasser, Na^+ , K^+ und Glucose im Dünndarm	29
4.3.1. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren	29
4.3.2. Der Einfluß von Bisacodyl auf die Na^+ - Pumpe in der Dünndarmwand - Beitrag zur laxativen Wirkung	30
4.4. Der Einfluß von Gallensäuren und Choleraexotoxin auf den Wasser- und Elektrolyttransport im Dünndarm - verglichen mit Bisacodyl	30
5. ZUSAMMENFASSUNG	32
6. LITERATURVERZEICHNIS	33

1. EINLEITUNG

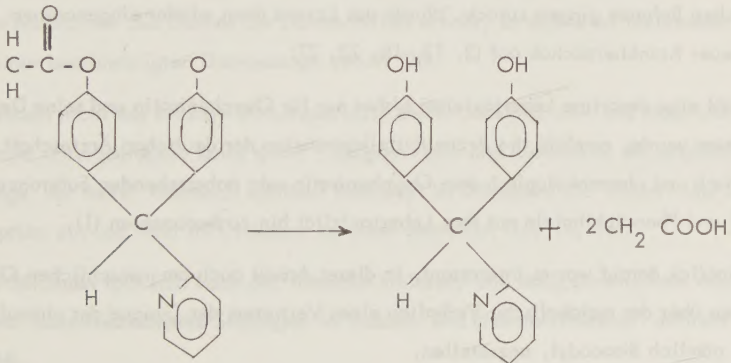
1.1. Phenolische Laxantien

Phenolische Laxantien wurden früher als "Kontaktlaxantien" aufgefaßt, die ihren Wirkungs-ort, die Dickdarmschleimhaut, auf dem Darmwege erreichen, das Darmlumen nicht verlas-sen und durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur des Colon diese zu gesteigerter Motilität veranlassen. Die laxierende Wirkung bezog man auf diesen Effekt.

Diese Auffassung stützte sich auf folgende Befunde: Das dieser Gruppe zugehörige Diacetoxy-diphenyl-pyridyl-methan (generic name: Bisacodyl, Handelspräparat: Dulcolax^R) zum Beispiel wurde nach oraler Gabe bei Ratten zum größten Teil mit dem Kot ausgeschieden, war nach Unterbindung des Dünndarms unwirksam und zeigte nach subkutaner Injektion bei Ratten eine geringere laxierende Wirkung als nach enteraler Applikation (Lit. Verz. 32, 33).

Nach der Resorptionstheorie von Brodie, Hogben und Schanker (2, 30) werden Substanzen aus dem Magen-Darm-Trakt in Abhängigkeit von ihrer Lipoidlöslichkeit resorbiert. Da Bisa-codyl in verschiedenen organischen Lösungsmitteln löslich ist, ist also zu fordern, daß auch dieses Pharmakon enteral resorbiert werden kann (10, 11).

Ferlemann und Vogt führten 1965 Versuche an Ratten durch, die prüfen sollten, ob die Li-poidtheorie der Resorption auch für phenolische Laxantien gilt und ob die von Schmidt er-hobenen Befunde nicht auch anders interpretiert werden können. Dabei wurde gefunden, daß nach nahezu vollständiger Abspaltung der Acetylgruppen des Bisacodyl das freie Dihy-droxy-diphenyl-pyridyl-methan gut aus dem Dünndarm resorbiert wird.



BISACODYL $\longrightarrow$ DESACETYL-BISACODYL + 2 Essigsäure

Die Abspaltung der Acetylgruppen erfolgt durch ein Ferment im Dünndarm (11). Es könnte sich um eine Arylesterase handeln (25).

Anschließend wird die Substanz in der Leber oder in der Darmwand (37) an Glucuronsäure zu einem Monoglucuronid gekoppelt und gelangt dann mit der Galle wieder in den Dünndarm, wo sie als lipoidunlösliches, hydrophiles Glucuronid nun erst nach Abspaltung der Glucuronsäure wieder resorbiert werden kann. Diese Spaltung erfolgt im Dickdarm (15). Danach kann das freie Dihydroxy-diphenyl-pyridyl-methan nun seine laxierende Wirkung an der Dickdarmschleimhaut entfalten. Der größte Teil der Substanz wird dann mit dem Stuhl ausgeschieden; nur eine geringe Menge wird wieder resorbiert und durchläuft einen colo-hepatischen Kreislauf, da das Laxans durch seine Wirkung ja auch seine eigene Resorption aus dem Dickdarm erschwert (37).

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, diese an Ratten erhobenen Befunde auch am Menschen nachzuweisen.

1.2. Leberschädigung durch phenolische Laxantien

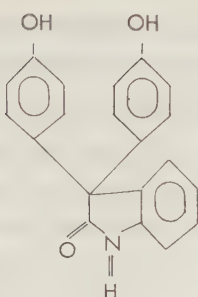
Das von Schmidt angenommene Verhalten der phenolischen Laxantien wäre auch nicht mit der Beobachtung von Reynolds und anderen vereinbar, die einen Zusammenhang zwischen Leberschäden mit Ikterus und der Langzeiteinnahme von phenolischen Laxantien nachgewiesen haben. Es handelte sich dabei histologisch um eine chronisch-aggressive Hepatitis. Klinisch und morphologisch war das Krankheitsbild nicht von einer virusbedingten Hepatitis zu unterscheiden, es fand sich jedoch in keinem Falle Australia-Antigen. Nach Absetzen der angeschuldigten Laxantien besserte sich das Krankheitsbild rasch; auch die morphologischen Befunde gingen zurück. Wurde das Laxans dann wieder eingenommen, trat prompt ein neuer Krankheitsschub auf (3, 12, 18, 23, 27).

Obwohl eine derartige Lebertoxizität bisher nur für Oxyphenisatin und seine Derivate nachgewiesen wurde, empfahl die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auch die chemisch und pharmakologisch dem Oxyphenisatin sehr nahestehenden Substanzen Bisacodyl und Phenolphthalein auf ihre Lebertoxizität hin zu beobachten (1).

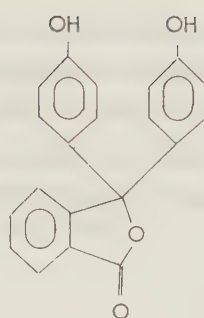
Im Hinblick darauf war es interessant, in dieser Arbeit auch am menschlichen Organismus Studien über das metabolische Verhalten eines Vertreters der Gruppe der phenolischen Laxantien, nämlich Bisacodyl, anzustellen.



DESACETYL-BICODYL



OXYPHENISATIN



PHENOLPHTHALEIN

1.3. Einfluß von Bisacodol auf den Nettotransport von Wasser und Elektrolyten im menschlichen Dünndarm

Etwa 9 l Flüssigkeit mit einem Elektrolytgehalt von ca. 750 mEq passieren täglich den menschlichen Darm. Der größte Teil davon, ca. 8 l, wird im Dünndarm rückresorbiert, weitere 850-900 ml im Colon, so daß nur 1-2 % des ursprünglichen Volumens den Darm als Stuhlwasser wieder verlassen.

Es ist daher verständlich, daß Substanzen, welche die intestinale Resorption von Wasser und Elektrolyten hemmen, eine Verflüssigung des Stuhles bewirken und somit eine laxierende Wirkung besitzen.

Bisacodol wurde bisher allgemein als ein Pharmakon angesehen, welches durch Angriff an der glatten Muskulatur des Darmes die Darmmotilität erhöht, so daß seine laxierende Wirkung auf einer beschleunigten Darmpassage beruht (28).

Daß dies jedoch nicht das einzige Wirkungsprinzip dieser Substanz ist - und möglicherweise sogar nur eine untergeordnete Rolle spielt - zeigten Forth und Rummel an der abgebundenen Darmschlinge der Ratte. Demnach schränkt Bisacodol im Dünndarm die Wasser- und Elektrolytresorption ein und führt im Dickdarm zu einer Sekretion (13, 14, 16).

Mit diesen Befunden läßt sich auch die Tatsache erklären, daß nach chronischem Abusus phenolischer Laxantien schwere Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt auftreten können (26, 34).

Besonders schwerwiegend dabei ist der Kalium-Verlust, da durch ihn die Insuffizienz der

Darmmuskulatur, gegen die das Laxans ja eingesetzt wird, noch verstärkt werden kann. Außerdem kann durch hochgradige Wasser- und Elektrolytverluste durch Laxantienabusus sogar ein sekundärer Hyperaldosteronismus hervorgerufen werden (13).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluß von Bisacodyl auf den Netto-transport von Wasser und Elektrolyten im menschlichen Dünndarm zu untersuchen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. MATERIAL

2.1.1. Versuchspersonen

Die Perfusionen wurden an 5 darmgesunden Versuchspersonen durchgeführt.

Versuchsperson 1: 27 Jahre, männlich, gesund

Versuchsperson 2: 65 Jahre, weiblich, gesund

Versuchsperson 3: 23 Jahre, männlich, gesund

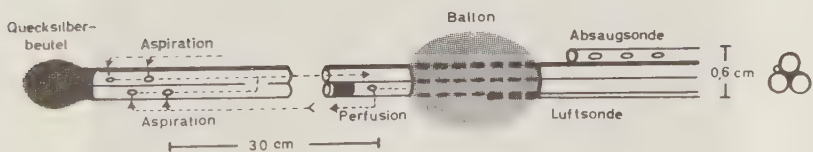
Versuchsperson 4: 57 Jahre, männlich, Reconvaleszent einer Bronchopneumonie

Versuchsperson 5: 45 Jahre, männlich, Ösophagitis

2.1.2. Sonde

Zu den Perfusionen wurde eine 4-Lumen-Ballon-Sonde benutzt. Der Durchmesser der einzelnen Schläuche, die mit Tetrahydrofuran zusammengeklebt wurden, betrug ca. 1 mm.

4-lumige Perfusionssonde



Durch das 1. Lumen mit Öffnung im proximalen Jejunum wurde die PerfuSIONSLösung eingepumpt. Aus dem 2. Lumen, dessen Öffnung sich 30 distal von der des 1. befand, lief das PerfuSAT nach außen ab. Das 3. Lumen mündete in einen Ballon, der kurz distal vom Sphincter Oddi zu liegen kam. Das 4. Lumen endete im Duodenum proximal vom Ballon. Hieraus wurde gallehaltiges Duodenalsekret abgesaugt (7).

2.1.3. Pumpe

Die PerfuSIONSLösung wurde mit einer Rollerpumpe (Heidolph-Schlauchpumpe Type Sp-V)

mit konstanter Pumpleistung in Lumen 1 der Sonde eingebracht. Die Durchflußgeschwindigkeit lag bei 10 ml/min.

2.1.4. Perfusionslösung

Als Perfusionslösung wurde eine modifizierte Tyrodelösung benutzt (6). Sie enthielt 8,0 g/l NaCl, 0,2 g/l KCl, 1,0 g/l NaHCO_3 und 300 mg % Glucose in wässriger Lösung. Dies entspricht einer Na^+ -Konzentration von 148 mVal/l und einer K^+ -Konzentration von 2,7 mVal/l. Außerdem wurden der Lösung 5 mg/3l Polyäthylen - 1,2 - C^{14} - Glykol als nicht resorbierbarer Marker zugesetzt (36). Zu einem Teil der angesetzten Lösung wurde 1 mg % Bisacodyl in 2 %iger alkoholischer Lösung hinzugegeben.

2.2. METHODEN

2.2.1. Versuchsaufbau, Durchführung der Perfusion

Sämtliche Perfusionen wurden morgens an der nüchternen Versuchsperson durchgeführt. Vor dem Versuch mußten die Versuchspersonen Urin lassen, welcher als Leerwert bei der Bisacodyl-Bestimmung im Urin benutzt wurde. Die Sonde wurde geschluckt und unter röntgenologischer Kontrolle plaziert. Die erwünschte Lage war erreicht, wenn der Ballon im aufsteigenden Schenkel des Duodenums angelangt war.



Dabei mußten bei den Versuchspersonen 2 und 4 je 10 mg Paspertin zur besseren Pylorus-passage i. v. injiziert werden. Nun wurde die Sonde durch Heftpflaster in ihrer Lage fixiert und der Ballon auf 60 mm Hg aufgeblasen. Der Druck im Ballon wurde durch ein Blutdruckmanometer kontrolliert. Sodann wurde Lumen 1 über einen elastischen Plastikschlauch, der als Windkessel diente, an die Rollerpumpe und Lumen 4 an eine Saugpumpe angeschlossen. Lumen 2 (Abflußschlauch aus dem Jejunum) wurde in ein Gefäß geführt, das ca. 50 cm unterhalb des Lageniveaus der Versuchsperson stand, so daß das Perfusat per gravitatem ablaufen konnte.

Zunächst wurde 60 min. mit der reinen Perfusionslösung (ohne Bisacodyl) perfundiert, um das perfundierte Jejunalsegment zu spülen und um durch eine konstante intestinale Elektrolytkonzentration eine möglichst gleichmäßige Resorptions- bzw. Sekretionstätigkeit des Dünndarms vor der Bisacodylbelastung zu erreichen. Zu Beginn dieser Spülperiode wurden 50 IE Cholecystokinin i. v. injiziert, um die Gallenblase zu entleeren, damit später möglichst nur solche Galle gewonnen wurde, die von der Leber während der Perfusion sezerniert worden war. Die in der Spülperiode gewonnenen Sekrete wurden verworfen, vom gallehaltigen Duodenalsekret wurde eine kleine Menge als Leerwert für die Bisacodyl-Bestimmung in der Galle aufbewahrt.

Anschließend wurde 180 min. lang perfundiert. Die ersten 60 min. mit Bisacodyl-freier Lösung (Periode A), die nächsten 60 min. mit Bisacodyl-haltiger Lösung (Periode B) und die letzten 60 min. wieder mit Bisacodyl-freier Lösung. Das aus dem Jejunum ausgelaufene Perfusat (Lumen 2) wurde in 15-min.-Fraktionen gesammelt. Das gallehaltige Duodenalsekret (aus Lumen 4) der Periode A wurde verworfen, die der Periode B und C in 2 60-min.-Fraktionen gesammelt.

Nach dem Ende der Perfusion wurden wieder 50 IE Cholecystokinin i. v. injiziert und das gallehaltige Duodenalsekret noch weitere 30 min. lang gesammelt.

Das während der Perfusion aus dem Jejunum abgelassene Perfusat wurde somit in 12, das gewonnene gallehaltige Duodenalsekret in 3 Fraktionen getrennt aufgefangen und untersucht. Zum Schluß mußte die Versuchsperson Urin lassen, der zur Untersuchung auf Bisacodyl vollständig aufgefangen wurde. Bei den Versuchspersonen 2, 4, 5, wurde dann noch der 12-Stunden-Urin insgesamt gesammelt, bei den Versuchspersonen 1 und 3 wurde der Urin noch bis 22 bzw. 18 Stunden nach Ende der Perfusion in den jeweiligen Portionen getrennt gesammelt.

In dem aus dem Jejunum abgelaufenen Perfusat wurden die Konzentrationen von Na^+ , K^+ , Glucose (nur bei den Versuchspersonen 4 und 5) und PEG- C^{14} , sowie - in den Fraktionen der Periode B - der Bisacodylgehalt bestimmt. Die Galle wurde nur auf Bisacodyl und Bisacodyl-Glucuronid, der Urin außerdem noch auf PEG- C^{14} (um die Nichtresorbierbarkeit dieser Substanz zu kontrollieren) untersucht.

2.2.2. Bestimmung von Na^+ , K^+ , Glucose

K^+ und Na^+ wurden im Eppendorf-Flammphotometer bestimmt. Die Glucose-Bestimmung erfolgte nach der GOD-Perid-Methode der Firma Boehringer, Mannheim.

2.2.3.1. PEG- C^{14} -Bestimmung

Die Radioaktivität des Polyäthylen-1,2- C^{14} -Glykol wurde im Pakhard-Spektrometer bei 10-minütiger Messung bestimmt, wobei Instagel als Szintillator diente.

2.2.3.2. Resorptions-/Sekretionsberechnung mittels PEG

Da das PEG als nicht vom Darm resorbierbare Substanz diesen quantitativ wieder verläßt, läßt sich die intestinale Wasserresorption bzw. -sekretion nach folgender Formel berechnen:

$$\text{Pro min. resorbiertes Volumen} = \frac{\text{Vol}_{\text{in}}}{\text{min.}} \left(1 - \frac{[\text{PEG}]_{\text{in}}}{[\text{PEG}]_{\text{out}}} \right)$$

Die Resorption bzw. Sekretion einer gelösten Substanz wurde nach:

$$\frac{\text{resorb. Subst.-Menge}}{\text{min.}} = \frac{\text{Subst.-Menge}_{\text{in}}}{\text{min.}} \left(1 - \frac{[\text{Subst.}]_{\text{out}}}{[\text{Subst.}]_{\text{in}}} \cdot \frac{[\text{PEG}]_{\text{in}}}{[\text{PEG}]_{\text{out}}} \right)$$

berechnet (8).

2.2.4. Bisacodyl-Bestimmung

2.2.4.1. Isolierung des Bisacodyl bzw. Desacetyl-Bisacodyl

Bisacodyl (Diacetoxy-diphenyl-pyridyl-methan) und sein deacetyliertes Derivat Desacetyl-Bisacodyl (Dihydroxy-diphenyl-pyridyl-methan) sind bei neutralem pH (7,0 - 8,0) nicht wasserlöslich, lösen sich jedoch in organischen Lösungsmitteln (z.B. Äthyläther). In stark

saurer Lösung liegen beide Verbindungen als Pyridiniumsalz vor, bei stark alkalischem pH-Wert dissoziiert das Desacetyl-Bisacodyl zum Diphenolat und geht in Lösung. Es besitzt also Zwitterionennatur (11).

5 ml (bei Urin 10 ml) der zu untersuchenden Lösung wurden mit der gleichen Menge 1/15 mol. Phosphatpuffer vom pH 6,88 versetzt und unter Kontrolle durch das pH-Meter auf pH 8 eingestellt.

Dann wurde dieser Ansatz dreimal mit der dreifachen Menge Äthyläther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde verworfen, die Ätherphase durch Hinzufügen von wasserfreiem CaCl_2 getrocknet, anschließend filtriert. Der Äther wurde danach im Vakuumrotationsverdampfer bei 37°C abgedampft. Die Trockne wurde in 0,5 ml Aceton gelöst und zur dünnschichtchromatographischen Isolierung des Bisacodyl bzw. Desacetyl-Bisacodyl auf Kieselgel-F-Platten mit einer Schichtdicke von 0,25 mm und Leuchtstoffzusatz aufgetragen. Als Fliessmittel wurde ein Gemisch von Benzol und Isopropanol im Verhältnis 9 : 1 benutzt (38).

2.2.4.2. Identifizierung von Bisacodyl/Desacetyl-Bisacodyl

Zur Identifizierung wurden die Platten im monochromatischen UV-Licht von 254 m μ untersucht, wobei die Substanzflecken eine Fluoreszenzlöschung verursachten. Der R_f-Wert von Desacetyl-Bisacodyl lag bei 0,3, der von Bisacodyl bei 0,6.

Zur Kontrolle wurde je 5 μg Desacetyl-Bisacodyl und Bisacodyl als Reinsubstanzen in je 0,1 ml Aceton gelöst ebenfalls auf die Platte aufgetragen und zur Kontrolle der Eichkurve auch weiterverarbeitet.



Chromatographische Isolierung von Desacetyl-Bisacodyl aus der Perfusionslösung.

Ganz links: Bisacodyl-freie Lösung

Ganz rechts: Desacetyl-Bisacodyl-Reinsubstanz

2.2.4.3. Quantitative Bestimmung des Desacetyl-Bisacodyl

Die Substanzflecken wurden quantitativ ausgekratzt. Das Kieselgel wurde dann mit 1 ml einer 50 %igen alkoholischen 2 n NaOH versetzt. Dann wurde 1 ml einer 25 %igen Lösung von 0,1 n Tetra-n-butylammoniumhydroxid in Äthylacetat darüber geschichtet. In Polyäthylenhütchen wurden nun 0,1 ml 1 %iger Kaliumhexacyanoferrat III-Lösung in 50 % Äthanol auf die Flüssigkeit gesetzt. Das Reagenzglas wurde dann verschlossen und 30 sec. lang geschüttelt. Nach Trennung des Reaktionsgemisches wurde eine Probe der oberen Phase bei 578 mμ im Eppendorf-Photometer gemessen. Die Messung erfolgte genau 3 min. nach Beginn des Schüttelns (38).

Der Farbreaktion liegen folgende chemische Vorgänge zugrunde: Bei der Oxydation des Desacetyl-Bisacodyl-Moleküls in alkalischem Milieu mit $K_3Fe(CN)_6$ entsteht ein blau gefärbtes, sehr unbeständiges Zwischenprodukt. In wässriger Lösung zerfällt es innerhalb weniger Sekunden. Wird es jedoch im Moment der Entstehung in Äthylacetat geschüttelt, das zur Farbstabilisierung zudem mit Tetrabutylammoniumhydroxid versetzt ist, so läßt sich der Farbstoff über eine ausreichend lange Zeit stabilisieren (38).

2.2.4.4. Nachweis des Glucuronidgebundenen Desacetyl-Bisacodyl

Da an Glucuronsäure gekoppelte Substanzen wasserlöslich sind, konnte glucuronidgebundenes Bisacodyl bei der oben beschriebenen Bestimmungsmethode nicht mit erfaßt werden.

Deshalb wurden 5 ml (bei Urin 10 ml) der zu untersuchenden Lösungen mit 500 Fishman-Einheiten (eine Fishman-Einheit setzt in einer Stunde bei $38^{\circ}C$ und pH 4,5 $1\mu g$ glucuronidgebundenen Phenolphthalein aus seiner Glucuronidbindung frei) Ketodase (beta-Glucuronidase aus Rinderleber der Firma Warner-Chilcott) 24 Stunden lang bei pH 5 und $37^{\circ}C$ inkubiert. Anschließend wurden diese Proben ebenfalls mit Phosphatpuffer versetzt, auf pH 8 eingestellt und nach der oben beschriebenen Methode weiterverarbeitet. Wenn die so behandelten Proben bei der photometrischen Messung einen höheren Gehalt an Desacetyl-Bisacodyl aufwiesen als nicht mit Ketodase inkubierte Ansätze, mußte diese höhere Konzentration durch Freisetzung von Desacetyl-Bisacodyl aus einer Beta-Glucuronidbindung entstanden sein.

2.2.4.5. Leerwerte und Eichkurve

Es wurde bereits erwähnt, daß vor der Perfusion Leerwerte von Galle und Urin der Versuchspersonen gewonnen wurden. Für die Bisacodyl-Bestimmung im Jejunalperfusat wurde eine Probe der Periode A als Leerwert verwendet.

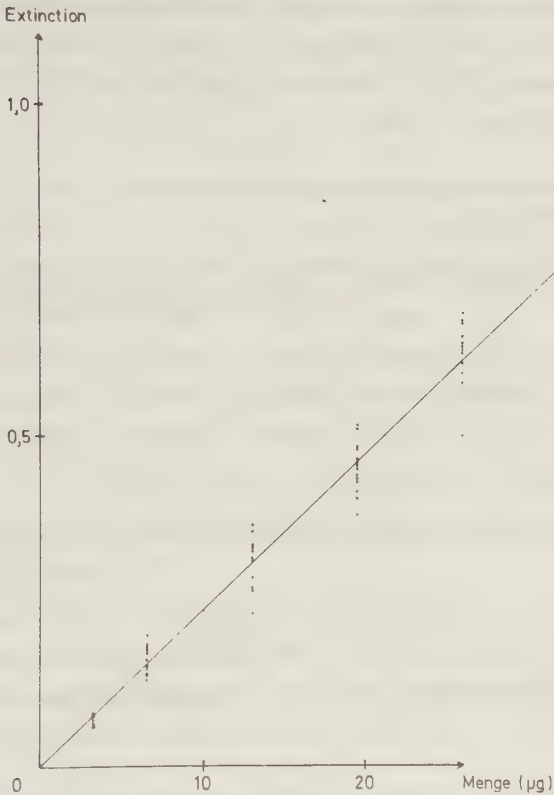
Sämtliche Leerwerte wurden in der gleichen Weise wie die Proben verarbeitet.

Zur Erstellung einer photometrischen Eichkurve wurden Bisacodyl und Desacetyl als Reinsubstanzen in Mengen von 2 bis 25 mmg in normale gallehaltiges Duodenalsekret, normalen Urin und normales Jejunalperfusat, sowie in Aceton eingewogen.

Die so hergestellten Lösungen wurden der oben beschriebenen Bestimmungsmethode unterworfen. In Aceton gelöste Reinsubstanz wurde direkt auf die Chromatographieplatte aufgetragen. Es zeigte sich, daß durch die Ätherextraktion kein nennenswerter Verlust entstand.

Die bei der Einwaage verwendeten Mengen mußten bei Bisacodyl 1,3 fach höher sein als

bei Desacetyl-Bisacodyl, da das Verhältnis der Molekulargewichte der beiden Substanzen 1 : 1,3 beträgt.



PHOTOMETRISCHE EICHKURVE FÜR BISACODYL

$$y = 0,0236x - 0,0011$$

$$n = 51$$

2.2.5. Statistische Methoden

Wegen der kleinen Anzahl von Versuchen wurde auf eine statistische Auswertung der Resultate verzichtet.

Die einzelnen Perfusionsversuche wurden getrennt ausgewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Resorption des Bisacodyl

Bei allen 5 Perfusionen konnte gezeigt werden, daß das oral aufgenommene Bisacodyl im Dünndarm resorbiert wird. Hierbei wird Resorption mit Schwund des Bisacodyl aus der Perfusionslösung gleichgesetzt. Bei den 5 Perfusionen wurden durchschnittlich 81,3 % der zugeführten Bisacodylmenge resorbiert.

Tabelle 1: Bisacodyl-Resorption während der Jejunum-Perfusion in % der in 15 min. zugeführten Dosis

	Perf. 1	Perf. 2	Perf. 3	Perf. 4	Perf. 5
Start - 15 min.	- x	96,3	86,8	96,2	92,9
15 min. - 30 min.	- x	96,6	80,1	86,1	71,2
30 min. - 45 min.	82,4	90,6	72,1	84,0	56,5
45 min. - 60 min.	79,4	87,0	66,5	84,5	51,1

$$\bar{x} = 81,3$$

x: Bei diesen Fraktionen konnte das Bisacodyl wegen des zu geringen Volumens nicht bestimmt werden.

3.2. Bisacodyl-Ausscheidung in Urin und Galle

Bei allen 5 Perfusionen wurde Dihydroxy-diphenyl-pyridyl-methan (= Desacetyl-Bisacetyl) im Urin gefunden.

Der größte Teil davon war an Glucuronsäure gebunden und konnte deshalb erst nach 24-stündiger Inkubation mit Beta-Glucuronidase nachgewiesen werden. Nur eine geringe Menge der applizierten Dosis wurde als freies Desacetyl-Bisacodyl wiedergefunden.

Bei der Perfusion 1 hielt die Bisacodylausscheidung im Urin bis zu 18, bei der Perfusion 3 bis 12 Stunden nach Versuchsende an.

In acetylierter Form konnte das Bisacodyl in keinem Falle im Urin wiedergefunden werden.

Tabelle 2: Ausscheidung von Desacetyl-Bisacodyl im Urin in % der zugeführten Gesamtmenge

Perf. 1:	2,21 mg	=	36,9 %	(35,9 % konjugiert 1,0 % frei)
Perf. 2:	1,42 mg	=	23,6 %	(21,3 % " 2,3 % ")
Perf. 3:	0,61 mg	=	10,1 %	(7,5 % " 2,6 % ")
Perf. 4:	1,14 mg	=	19,0 %	(18,8 % " 0,2 % ")
Perf. 5:	1,41 mg	=	23,4 %	(23,4 % " 0,0 % ")

$$\bar{x} = 22,6$$

Bei den Perfusionen 1 - 4 wurde im gallehaltigen Duodenalsekret nach 24 stündiger Inkubation mit Beta-Glucuronidase Desacetyl-Bisacodyl wiedergefunden; bei der Perfusion 5 fand sich keine photometrisch meßbare Menge.

Ohne Inkubation der Galle mit dem oben genannten Enzym konnte in keinem Falle Bisacodyl nachgewiesen werden. Desacetyl-Bisacodyl wird also nur an Glucuronsäure gekoppelt mit der Galle in den Dünndarm ausgeschieden.

Da nur ein Teil der sezernierten Galle bei den Perfusionen aufgefangen werden konnte, läßt sich über die Menge des mit der Galle ausgeschiedenen Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronids keine Aussage machen.

Erst 2 Stunden nach Beginn der Perfusion mit Bisacodyl-haltiger Lösung begann die Sekretion des Laxans durch die Galle. Nur in der Gallefraktion, die nach dem Ende der Perfusion und nach Injektion von 50 I.E. Cholecystokinin 30 Minuten lang gesammelt wurde, konnte Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid nachgewiesen werden.

3.3. Die Wirkung des Bisacodyl auf den Nettotransport von Wasser, Elektrolyten und Glucose im Dünndarm

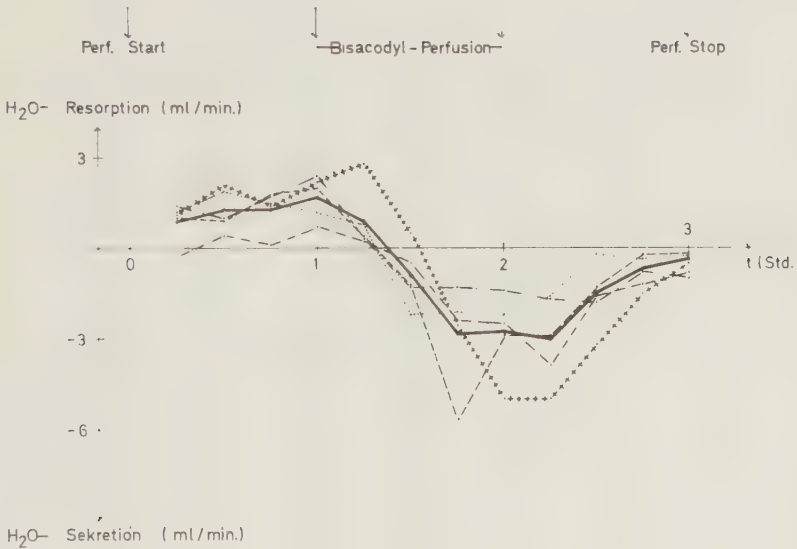
Bisacodyl bewirkte im Dünndarm eine Resorptionsumkehr und führte zu einer Netto-Sekretion von Wasser und Natriumionen in das Darmlumen. Die Sekretion von Kaliumionen im Dünndarm wurde gesteigert, die Glucoseresorption wurde stark verringert.

Tabelle 3: Nettowasserbewegung im Dünndarm im Verlauf der Perfusion (ml/min.)

+ = H₂O-Ausstrom aus dem Darmlumen

- = H₂O-Einstrom in das Darmlumen

	1	2	3	4	5	$\bar{x}$
I 1	-0,31	1,09	1,37	1,04	1,23	0,88
I 2	0,37	2,13	1,04	0,89	1,87	1,26
I 3	0,13	1,37	1,67	1,79	1,48	1,29
I 4	0,71	2,16	2,42	2,05	1,23	1,71
(mit Bisacodyl)						
II 1	0,17	2,79	0,28	0,44	0,75	0,89
II 2	-0,51	0,50	-1,28	-1,18	-2,16	-0,93
II 3	-2,35	-2,36	-1,26	-5,69	-2,09	-2,75
II 4	-2,49	-4,99	-1,40	-2,91	-2,20	-2,80
III 1	-3,82	-5,02	-1,74	-2,85	-1,56	-3,00
III 2	-1,63	-3,17	-1,79	-1,31	-0,15	-1,61
III 3	-1,15	-1,46	-0,76	-0,19	-0,20	-0,75
III 4	-0,84	0,51	-0,96	-0,15	-0,21	-0,25



Nettowasserbewegung im Dünndarm im Verlauf der Perfusion:

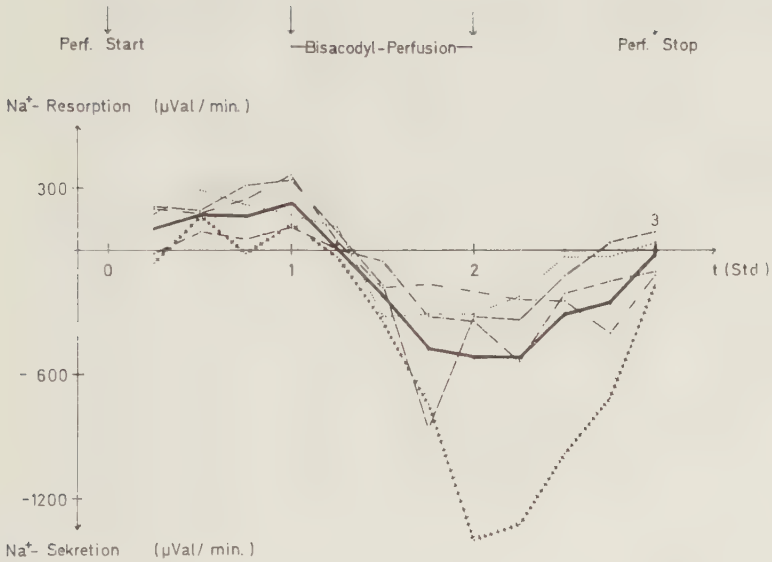
- Perfusion 1 : — · — · — ·
- Perfusion 2 : + + + + + + +
- Perfusion 3 : — · · — · · —
- Perfusion 4 : — — — — — — —
- Perfusion 5 : · · · · · · · · ·
- Mittelwertskurve : —————

Tabelle 4: Nettobewegung von Natriumionen im Dünndarm im Verlauf der Perfusion ($\mu\text{Val}/\text{min.}$)

+ = Na^+ -Ausstrom aus dem Darmlumen

- = Na^+ -Einstrom in das Darmlumen

	1	2	3	4	5	$\bar{x}$
I 1	-12	-63	201	206	177	102
I 2	87	163	166	170	291	175
I 3	54	-14	247	315	221	165
I 4	111	124	367	341	173	222
(mit Bisacodyl)						
II 1	2	-35	43	90	115	43
II 2	-53	-347	-183	-179	-320	-216
II 3	-322	-750	-164	-864	-310	-482
II 4	-341	-1405	-199	-324	-312	-516
III 1	-545	-1339	-240	-337	-227	-537
III 2	-212	-992	-247	-124	-29	-313
III 3	-152	-723	-404	39	-29	-254
III 4	-107	-163	-125	92	39	-53

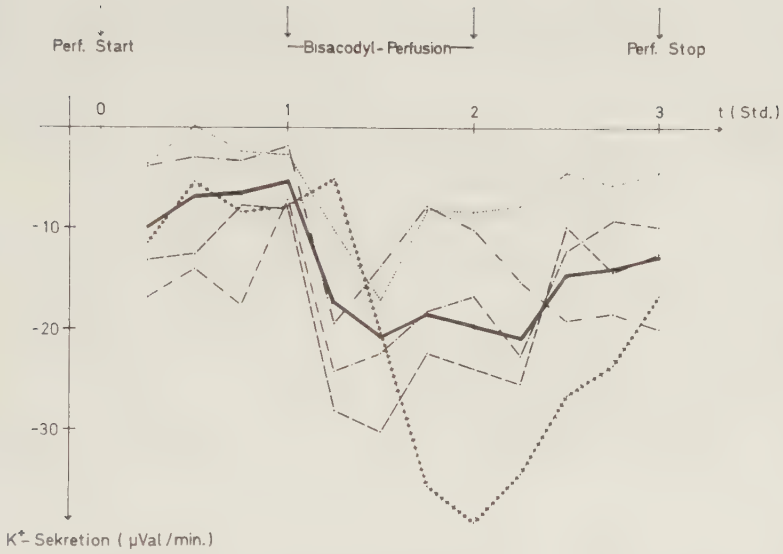


Nettobewegung von Natriumionen im Dünndarm im Verlauf der Perfusion:

- Perfusion 1 : — · — · — ·
- Perfusion 2 : + + + + + + + +
- Perfusion 3 : — · · — · · —
- Perfusion 4 : — — — — — — — —
- Perfusion 5 : · · · · · · · · · ·
- Mittelwertskurve : —————

Tabelle 5 : Nettoeinstrom von Kaliumionen im Dünndarm im Verlauf der Perfusion ($\mu\text{Val}/\text{min.}$)

	1	2	3	4	5	$\bar{x}$
I 1	16,8	11,5	3,8	13,2	3,8	9,8
I 2	14,1	5,4	3,1	12,5	0,1 res.	7,0
I 3	17,6	8,5	3,4	7,9	2,3	6,6
I 4	7,3	7,7	1,9	7,8	2,6	5,5
(mit Bisacodyl)						
II 1	24,3	5,2	19,6	28,3	10,3	17,5
II 2	22,5	20,3	13,7	30,3	17,2	20,8
II 3	18,4	35,8	7,8	22,6	8,1	18,5
II 4	16,7	39,2	10,1	24,1	8,3	19,7
III 1	22,7	34,6	15,4	25,6	7,7	21,1
III 2	12,4	26,8	19,3	9,9	4,5	14,6
III 3	9,2	23,6	18,5	14,5	5,7	14,3
III 4	9,9	16,7	20,2	12,6	4,6	12,8



Nettoeinstrom von Kaliumionen im Dünndarm im Verlauf der Perfusion:

Perfusion 1 : — • — • — •

Perfusion 2 : + + + + + + +

Perfusion 3 : — • • — • • •

Perfusion 4 : - - - - - - -

Perfusion 5 :

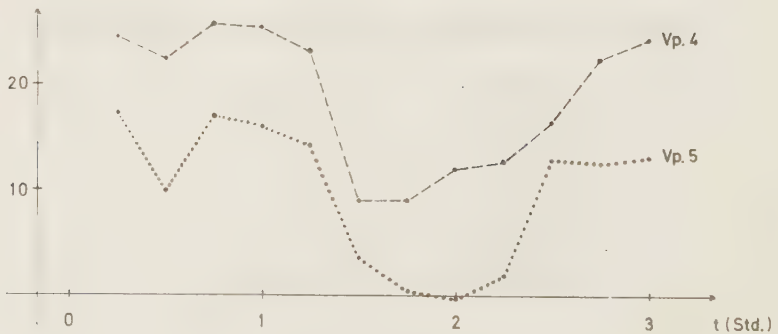
Mittelwertskurve : —————

Tabelle 6 : Glucosersorption im Dünndarm im Verlauf der Perfusion (mg/min.)

	4	5
I 1	24,6	17,3
I 2	22,6	10,0
I 3	25,9	17,0
I 4	25,5	16,0
(mit Bisacodyl)		
II 1	23,2	14,2
II 2	9,0	3,6
II 3	9,1	0,5
II 4	11,9	-0,2
III 1	12,7	1,9
III 2	16,4	12,9
III 3	22,4	12,6
III 4	24,3	13,2

↓ Perf. Start ↓ Bisacodyl - Perfusion ↓ ↓ Perf. Stop

Glucose - Resorption (mg/min.)



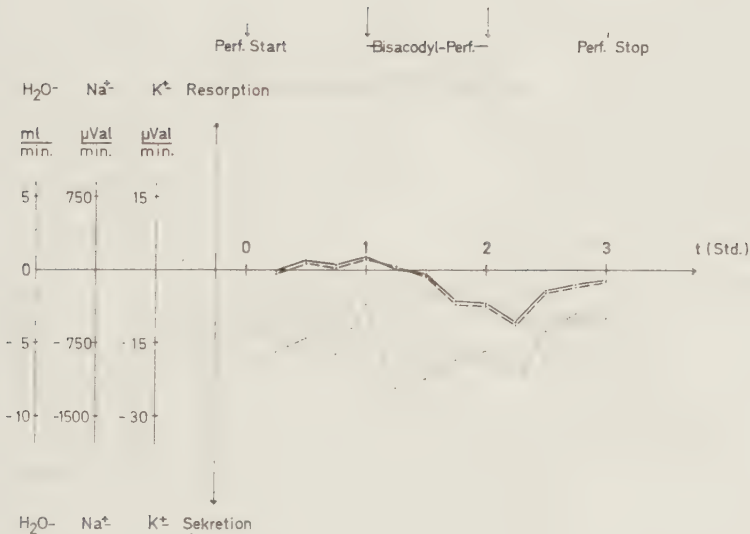
Betrachtet man die Ergebnisse einer Perfusion zusammen, so zeigt sich, daß die Kurven für die Nettobewegungen von H_2O und Natriumionen bei allen Versuchen nahezu parallel verlaufen. Wasser und Natriumionen strömten also immer im gleichen Verhältnis aus dem Darmlumen aus oder in das Darmlumen ein.

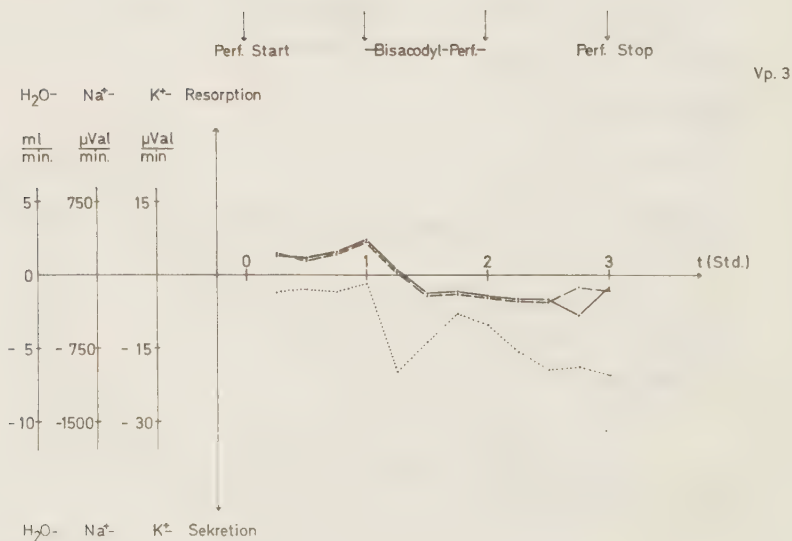
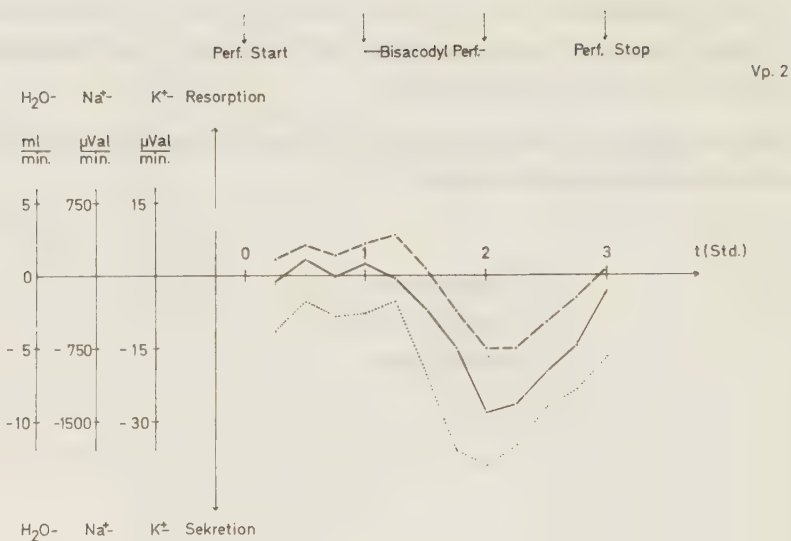
Nettowasserbewegung, Nettoausgang von Na^+ -Ionen und Nettoeinstrom von Na^+ -Ionen bei den einzelnen Perfusionsversuchen:

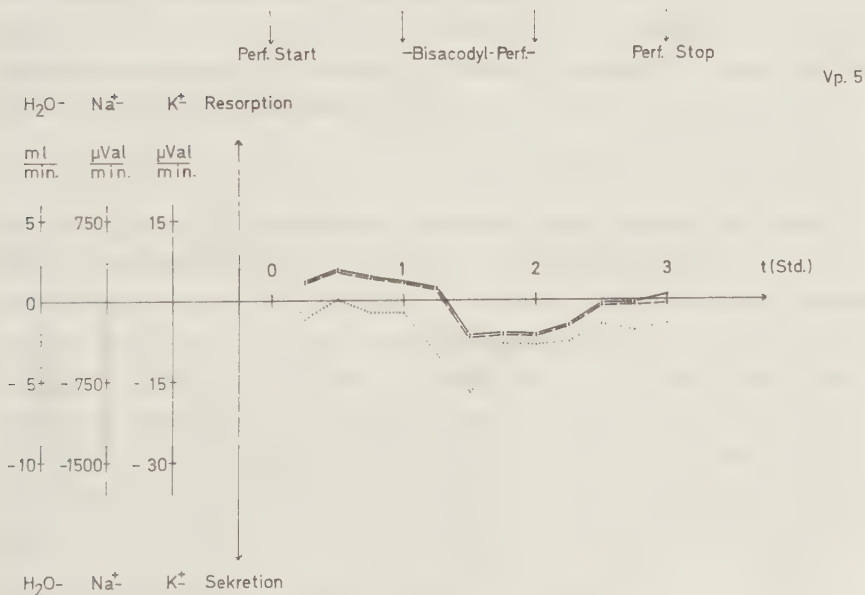
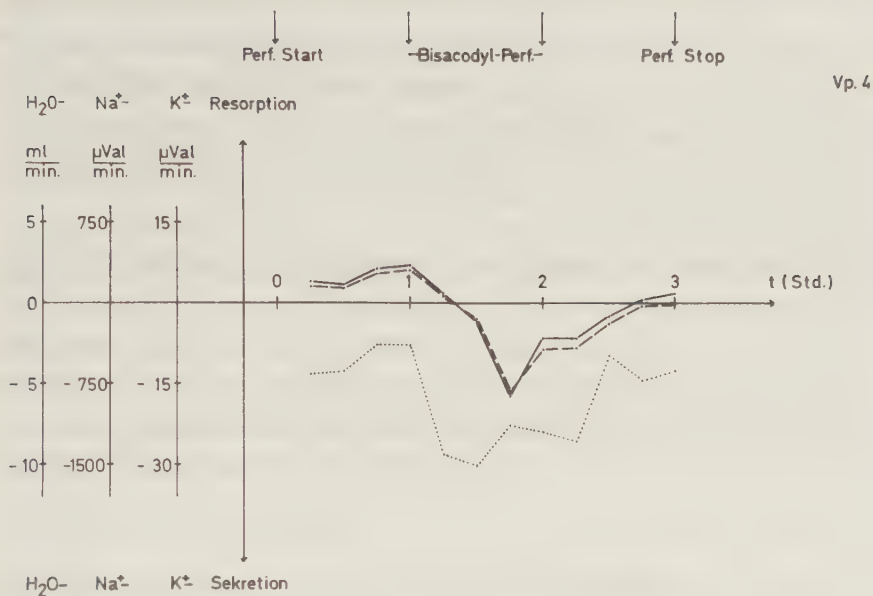
Na^+ -Nettobewegung : _____

Nettowasserbewegung : - - - - -

K^+ -Nettobewegung :







3.4. Die laxative Wirkung des Bisacodyl bei den 5 Versuchspersonen

Die während der 5 Perfusionen zugeführte Dosis Bisacodyl (6,0 mg) bewirkte nur bei den Probanden der Versuche 2, 4 und 5 einen laxativen Effekt. Diese Probanden (es handelte sich um die älteren Personen des Kollektivs) verspürten gleich nach Versuchsende Stuhldrang und hatten je einmal einen wässerigen Durchfall. Danach normalisierte sich der Stuhlgang wieder.

Die jüngeren Probanden der Versuche 1 und 3 reagierten auf das Laxans überhaupt nicht.

4. DISKUSSION

4.1. Kritik der Arbeit

4.1.1. Nachweis von Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid

In Urin und Galle wurde nach Zusatz von beta-Glucuronidase Desacetyl-Bisacodyl gefunden, welches ohne die Einwirkung dieses Enzyms nicht nachgewiesen werden konnte. Daraus ergibt sich, daß das Desacetyl-Bisacodyl vorher beta-glycosidisch an Glucuronsäure gekoppelt war. Dies ist jedoch nur ein indirekter Nachweis. Vogt und Schmidt führten in ihrer Arbeit 1965 einen allgemeinen Glucuronidnachweis durch (22), trennten das Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid säulenchromatographisch von der Galle ab (35) und konnten dann die Substanz nach präparativer Gewinnung durch Gefriertrocknung als Monoglucuronid des Desacetyl-Bisacodyl charakterisieren (37).

4.1.2. Bisacodyl-Resorption

Die Resorption von Desacetyl-Bisacodyl konnte nur dadurch mit Sicherheit bewiesen werden, daß Desacetyl-Bisacodyl im Urin wiedergefunden wurde.

Die quantitative Aussage über das Ausmaß der Resorption der Substanz (mit Hilfe des nicht resorbierbaren PEG errechnet) beruht auf der Berechnung des Schwundes der Substanz aus der Perfusionslösung und auf der Annahme, daß Desacetyl-Bisacodyl im Dünndarm nicht weiter metabolisiert wird und sich somit dem Nachweis im auslaufenden Perfusat entzieht.

4.2. Das Schicksal von Bisacodyl im menschlichen Organismus

Nach den Ergebnissen der 5 Perfusionsversuche werden die Acetylgruppen des Bisacodyl schnell im Dünndarm abgespalten, denn es konnte im auslaufenden Perfusat stets nur Desacetyl-Bisacodyl nachgewiesen werden. Das freie Diphenol wird dann gut aus dem Dünndarm resorbiert. Forth zeigte in Versuchen an der abgebundenen Dünndarmschlinge der Ratte, daß in 15 min. ca. $\frac{3}{4}$ der in die Darmschlinge eingebrachten Dosis Desacetyl-Bisacodyl das Darmlumen verlassen haben (15). Die Resultate der hier am Menschen durchgeführten Versuche zeigten eine gute Übereinstimmung mit diesem Ergebnis. Nach der Resorption aus dem Dünndarm wird das Desacetyl-Bisacodyl in der Leber an Glucuronsäure gekoppelt und gelangt mit der Galle wieder in den Dünndarm. Ein Teil wird mit dem Urin ausgeschieden.

Vogt und Schmidt fanden in 5 Stunden nach der enteralen Applikation von Bisacodyl 20 %

der zugeführten Menge als Glucuronid in der Galle wieder (37). Bei unseren Versuchen konnte zwar Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid in der Galle nachgewiesen werden, jedoch nur durchschnittlich 0,6 % der applizierten Dosis bis 90 min. nach Beendigung der Bisacodylzufuhr. Bei dieser Diskrepanz muß man berücksichtigen, daß Vogt, der mit Ratten experimentierte, die Galle durch Einführen eines Gallengangskatheter quantitativ gewinnen konnte, was bei den Perfusionen am Menschen nicht möglich war, da bei der Gallengewinnung durch den im Duodenum endenden Schlauch Nr. 4 der benutzten Perfusionssonde nur eine unbestimmte Teilmenge der tatsächlich sezernierten Galle aufgefangen werden konnte. Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid konnte deshalb in der Galle nur qualitativ bestimmt werden. Auf jeden Fall aber konnte der Befund von Vogt, daß Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid mit der Galle ausgeschieden wird, auch am Menschen bestätigt werden. Das gleiche Ergebnis zeigten auch Versuche von Weist, der 2 Patienten 12 Stunden vor der Cholecystektomie je 10 mg Bisacodyl oral verabreichte und nach der Operation den Inhalt der Gallenblase auf Desacetyl-Bisacodyl untersuchte. Weist fand 48 bzw. 18 % der applizierten Dosis in der Galle wieder (38).

Vogt und Schmidt fanden bei ihren Versuchen an Ratten 10 - 16 % der applizierten Bisacodyldosis im Urin wieder (37). Bei den Perfusionsversuchen am Menschen wurden durchschnittlich 22 % der zugeführten Dosis im Urin ausgeschieden. Diese Ergebnisse sind also sehr ähnlich. Bei Vogt und Schmidt lag jedoch der größte Teil der im Urin ausgeschiedenen Bisacodylmenge als freies Desacetyl-Bisacodyl vor, während nur ein kleiner Teil an Glucuronsäure gebunden war. Im Gegensatz dazu fanden wir, daß das meiste im Harn ausgeschiedene Bisacodyl an Glucuronsäure gebunden war, während nur ein kleiner Teil als freies Desacetyl-Bisacodyl vorlag. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Glucuronidverbindungen leicht spaltbar sind. Bereits durch Lichteinwirkung kann das Desacetyl-Bisacodyl aus der Glucuronidbindung freigesetzt werden. Bei unseren Versuchen wurden deshalb die Galle- und Urinproben lichtgeschützt aufbewahrt und möglichst schnell auf Desacetyl-Bisacodyl-Glucuronid untersucht.

Weist gab 5 gesunden Freiwilligen je 10 mg Bisacodyl oral und maß 12 Stunden lang die Urinausscheidung der Substanz. Dabei fanden sich durchschnittlich 34 % der Dosis im Urin wieder, wobei die gesamte Menge an Glucuronsäure gekoppelt war (39).

Das Glucuronid des Desacetyl-Bisacodyl müßte durch seine gute Wasserlöslichkeit besser renal ausgeschieden werden, als das schlecht wasserlösliche Desacetyl-Bisacodyl. Es wäre deshalb zu verstehen, daß die Substanz größtenteils konjugiert mit dem Urin ausgeschieden wird.

Zusammenfassend konnten – was das Schicksal von Bisacodyl im Organismus betrifft – die Ergebnisse anderer Autoren (9, 10, 11, 15, 38, 39) im Prinzip bestätigt werden. Das in Kapitel 1.1. dieser Arbeit beschriebene, an Ratten nachgewiesene Verhalten dieses phenolischen Laxans trifft also auch für den menschlichen Organismus zu.

4.3. Der Einfluß von Bisacodyl auf den Nettotransport von Wasser, Na^+ , K^+ und Glucose im Dünndarm

4.3.1. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

Bei den 5 Perfusionsversuchen am Menschen konnte gezeigt werden, daß Bisacodyl schon in einer Konzentration von 1 mg % am menschlichen Dünndarm eine Resorptionsumkehr von Wasser und Na^+ -Ionen bewirkt, wobei die Resorptionskurven dieser Substanzen in etwa parallel verliefen. Bei all diesen Versuchen wurden K^+ -Ionen schon während der Perfusionsperiode 1 (ohne Bisacodyl) in das Darmlumen sezerniert. Diese Sekretion wurde durch die Perfusion mit Bisacodyl stark gesteigert.

Außerdem wurde die Glucoseresorption unter der Bisacodyl-Perfusion erheblich eingeschränkt.

Auch andere Autoren fanden einen Einfluß von Bisacodyl auf den Transport von Wasser, Elektrolyten und Glucose im Dünndarm. Forth wies an der abgebundenen Dünndarmschlinge der Ratte nach Bisacodylzufuhr eine Resorptionsverminderung für Wasser und Na^+ -Ionen und eine Resorptionsumkehr für K^+ -Ionen (welche bei seinen Ratten in der Kontrollperiode resorbiert und unter Bisacodylbelastung sezerniert wurden) nach, ebenso eine Resorptionsverminderung für Glucose (13, 14, 16, 19). Dieser Effekt trat jedoch erst bei einer Bisacodylkonzentration von 10 mg % in der Testlösung auf. Allerdings führte Forth keine Perfusion durch – wobei ja immer wieder Bisacodyl nachgeliefert wird – sondern brachte die Testlösung einmalig in die abgebundene Dünndarmschlinge der Ratte ein. Da nach 30 Minuten das Bisacodyl fast vollständig resorbiert war, trat ein schneller Konzentrationsabfall des Bisacodyl in der Testlösung auf, weshalb eine höhere Initialkonzentration benötigt wurde.

Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die von Schmid (31) bei der Ratte als wirksam befundene Dosis bei 3 mg pro Tier liegt, während sich beim Menschen zum Teil schon 6 mg als effektiv erwiesen (siehe Kapitel 3.5.). Auf das Körpergewicht bezogen ist die laxativ wirksame Dosis bei der Ratte demnach wesentlich höher als beim Menschen.

4.3.2. Der Einfluß von Bisacodyl auf die Na^+ -Pumpe in der Dünndarmwand - Beitrag zur laxativen Wirkung

Bei der Resorption von Na^+ -Ionen und Wasser aus dem Dünndarm ist der aktive Transport von Na^+ -Ionen der primäre Vorgang, während das Wasser osmotisch bedingt nachdiffundiert (4, 5, 29). Der oben beschriebene Bisacodyl-Effekt auf den Wasser- und Elektrolyttransport im Dünndarm beruht somit entweder auf einer Hemmung des Na^+ -Ausstroms aus dem Darmlumen oder auf einem verstärkten Na^+ -Einstrom aus dem Plasma oder auf dem Zusammenwirken beider Mechanismen. Nell ging dieser Frage nach und zeigte am Beispiel des Oxyphenisatin mit Hilfe radioaktiv markierter Na^+ -Ionen, daß diese Gruppe von Laxantien am Dünndarm der Ratte nur den Ausstrom von Na^+ -Ionen aus dem Darmlumen hemmen, während der Na^+ -Einstrom aus dem Plasma in das Lumen unbeeinflusst bleibt (21). Daraus resultiert eine Erhöhung des Volumens des Darminhalts, welche zum Laxativen Effekt dieser Substanzgruppe beiträgt.

Die Versuche von Nell wurden an der Ratte durchgeführt und lassen sich am Menschen nicht nachvollziehen, da man die Messungen an der abgebundenen Darmschlinge vornehmen muß. Wendet man aber Nells Befunde analog auch auf den menschlichen Darm an, dann wurde - den Ergebnissen unserer Perfusionen zufolge - der Na^+ -Ausstrom aus dem Darmlumen immer so stark gehemmt, daß der Einstrom aus dem Plasma schließlich überwog. Jedenfalls wurde bei unseren Perfusionsversuchen das Flüssigkeitsvolumen im Dünndarm erhöht.

Dies könnte erklären, daß das bei den Perfusionsversuchen zugeführte Bisacodyl in 3 von 5 Fällen bereits zu einer Zeit einen laxativen Effekt zeigte, in der nur die geringe Menge Desacetyl-Bisacodyl, die nicht im Dünndarm resorbiert worden war, in den Dickdarm gelangt sein konnte. (Solange die Sonde plazierte war, war der Weg für die Galle ja durch den Ballon versperrt.)

4.4. Der Einfluß von Gallensäuren und Choleraexotoxin auf den Wasser- und Elektrolyttransport im Dünndarm - verglichen mit Bisacodyl

Auch die Gallensäuren und das Choleraexotoxin sind Substanzen, die durch Hemmung der Wasser- und Elektrolytresorption, bzw. durch Steigerung der Sekretion das Flüssigkeitsvolumen im Dünndarm erhöhen und dadurch laxierend wirken.

Das Choleraexotoxin steigert den Einstrom von Wasser und Na^+ -Ionen in das Darmlumen,

läßt aber die Resorption unbeeinflußt (20). Offensichtlich ist die starke Sekretion von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen bei der Cholera durch eine Aktivitätserhöhung der Adenylzyklase in den Mucosazellen der Darmwand bedingt (24).

Im Gegensatz dazu hemmen die phenolischen Laxantien zwar die Resorption von Na^+ -Ionen aus dem Dünndarm, lassen aber den Einstrom in das Darmlumen unbeeinflußt. Im Endeffekt wirken beide Substanzen jedoch im gleichen Sinne.

Freie Gallensäuren hemmen am Dünndarm den Bergauftransport von Na^+ -Ionen und damit die Wasserresorption. Gleichzeitig ist auch die Glucoseresorption eingeschränkt. Konjugierte Gallensäuren haben dagegen diese Wirkung nicht (17). Dies erklärt das Phänomen der chologen Diarrhoeen. Normalerweise werden die Salze der Gallensäuren im Ileum rückresorbiert, gelangen in die Leber und durchlaufen einen enterohepatischen Kreislauf. Ist nun das Ileum erkrankt (z.B. Morbus Crohn) oder reseziert, so gelangen vermehrt Gallensalze in das Colon, wo sie durch Darmbakterien gespalten werden, so daß die freien Gallensäuren nun ihre laxierende Wirkung entfalten können. Es besteht also eine auffallende Ähnlichkeit zwischen der Wirkung der phenolischen Laxantien vom Typ des Bisacodyl und der der nicht konjugierten Gallensäuren (17).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 5 Versuchspersonen wurde ein 30 cm langes Stück des Jejunum 3 Stunden lang mit einer wässrigen Elektrolytlösung perfundiert, der in der 2. Stunde das phenolische Laxans Bisacodyl zugesetzt war.

Es wurde der Metabolismus von Bisacodyl nach enteraler Applikation sowie sein Einfluß auf den Nettotransport von Wasser und Elektrolyten im Dünndarm untersucht.

Dabei ergab sich, daß aus dem Bisacodyl nach Abspaltung der Acetylgruppen im Dünndarm Dihydroxy-Diphenyl-Pyridyl-Methan freigesetzt wird, welches schnell aus dem Dünndarm resorbiert wird.

Ein Teil des resorbierten Desacetyl-Bisacodyl wurde anschließend als Glucuronid in der Galle wiedergefunden. Etwa 20 % der applizierten Dosis wurden - ebenfalls größtenteils an Glucuronsäure gebunden - im Urin ausgeschieden.

Bei der Untersuchung der Bisacodylwirkung auf den Wasser- und Elektrolyttransport im Dünndarm wurde festgestellt, daß die Substanz eine Resorptionsumkehr (von Resorption zu Sekretion) von Wasser und Na^+ -Ionen verursachte und den K^+ -Einstrom in das Darmlumen verstärkte. Die Resorption von Glucose aus dem Dünndarm wurde stark eingeschränkt. Bisacodyl verursacht also eine erhebliche Vermehrung des intestinalen Flüssigkeitsvolumens, was für seine laxierende Wirkung - zumindestens teilweise - verantwortlich ist.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Leberschäden durch Laxantien?
Deutsches Ärzteblatt 40, 2516 (1972)
2. BRODIE, B.B. und Some physico-chemical factors in drug action.
A.C.A.M. HOGBEN J. Pharm. Pharmacol. 9, 345-380 (1957)
3. BRYIS, R. et al. Icterus door Oxyphenisation.
Tidschrift voor Gastro-Enterologie 15, 279 (1972)
4. CURRAN, P.F. Na, Cl and water transport by rat ileum in vitro.
J. gen. Physiol., 43, 1137 (1960)
5. CURRAN, P.F. and Ion and water fluxes in the ileum of rats.
A.K. SOLOMON J. gen. Physiol., 41, 143 (1968)
6. DEVROEDE, G.J. and Studies of the perfusion technique for colonic absorp-
S.F. PHILLIPS tion.
Gastroenterology, 56, 92-100 (1969)
7. EWE, K. Die Beeinflussung der Eisenaufnahme im Dünndarm
durch Komplexbildung mit 8-Hydroxychinolin und
dessen Sulfat.
Perfusionsuntersuchung im menschlichen Jejunum.
Klin. Wschr. 46, 296-300 (1968)
8. EWE, K. and Transfer of ammonia in the human jejunum.
W.H.J. SUMMERSKILL J. Lab. Clin. Med., 65, 839-847 (1965)
9. FERLEMANN, G. Resorption und Ausscheidung von 2 phenolischen
Laxantien.
Dissertation, Göttingen 1962
10. FERLEMANN, G. und Resorption und Elimination der Laxantien Diacetyl-
W. VOGT diphenolisatin und Diacetyldiphenolpyridylmethan.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm.,
234, 308 (1962)
11. FERLEMANN, G. und Entacetylierung und Resorption von phenolischen Laxan-
W. VOGT tien.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm.
250, 479-487 (1965)
12. FISCHER, M. Recurrent Jaundice induced by Oxyphenisatin.
Amer. J. Gastroent. 58 (1972)
13. FORTH, W. Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dick-
darm unter dem Einfluß verschiedener Laxantien.
Ann. Univ. Saraviensis, Medizin, 13, 163-179 (1966)
14. FORTH, W., Ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus ei-
J. BALDAUF und niger Laxantien.
W. RUMMEL Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm.
246, 91 (1964)

15. FORTH, W.,
G. NELL, W. RUMMEL,
and H. ANDRES
The hydragogue and laxative effect of the sulfonic acid ester and the free diphenol of 4,4-Dihydroxy-diphenyl-(Pyridyl-2)-methan.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 274, 46-59 (1972)
16. FORTH, W.,
W. RUMMEL, J. BALDAUF,
H. ANDRES, H. WILBERT
Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm unter dem Einfluß von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung ihres Wirkungsmechanismus.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 254, 18-32 (1966)
17. FORTH, W.,
W. RUMMEL, H. GLASNER,
H. ANDRES
Zur resorptionshemmenden Wirkung von Gallensäuren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 254, 364-380 (1966)
18. GJONE, E. et al.
Laxative-induced chronic liver disease.
Scand. J. Gastroent. 7, 395 (1972)
19. HART, S.L. and
I. McCOLL
The effect of the laxative Oxyphenisatin on the intestinal absorption of glucose in rat and man.
Br. J. Pharmac. Chemother. 32, 683-686 (1968)
20. LOVE, A.H.G.
Water and sodium absorption by the intestine in cholera.
Gut 10, 63-66 (1969)
21. NELL, G. et al.
Influx and efflux of sodium in jejunal and colonic segments of rats under the influence of Oxyphenisatin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 277, 53-60 (1973)
22. OERTEL, G.W.
and E. KAISER
Estimation of glucuronides by paper chromatography.
Clin. chim. Acta 7, 700-705 (1962)
23. PEARSON, A. et al.
Jaundice due to Oxyphenisatin.
Lancet, 994-996 (1971)
24. PIERCE, N.F. et al.
Effect of Prostaglandins, theophylline and cholera exotoxin upon transmucosal water and electrolyte movement in the canine jejunum.
Gastroenterology 60, 22-25 (1971)
25. PILZ, W.
Untersuchungen über Fermente des menschlichen Blutes. V. Definition und Methode zur Bestimmung der Arylesterasen des menschlichen Serums.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 328, 1-14 (1962)
26. PHILLIPS, R.A. et al.
Cathartics and the sodium pump.
Nature 206, 1367 (1965)
27. REYNOLDS, T.,
R.L. PETERS and
S. YAMADA
Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, Oxyphenisatin.
New Engl. J. Med., 285, 813-820 (1971)
28. RITCHIE, J.
Mass peristalsis in the human colon after contact with Oxyphenisatin. Gut 13, 211-219 (1972)

Mein besonderer Dank für ihre wertvolle Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Klaus Ewe, der medizinisch-technischen Assistentin Frä. Ellen Endermann, der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach a.d. Riss für die freundliche Überlassung der Reinsubstanzen der Präparate Dulcolax^R (Bisacodyl) und La 96 (Desacetyl-Bisacodyl) sowie den Herren Beschke und Dr. Pelzer, Firma Dr. Karl Thomae GmbH, von denen die grundsätzlichen Gedanken und Untersuchungen zur Ausarbeitung der Nachweismethode für Bisacodyl stammen.

LEBENS LAUF

Am 7. Juni 1949 wurde ich als 3. Kind des Dipl.-Ingenieurs Gerhard Przybylski und seiner Ehefrau Eva, geborene Zimmermann, in Berlin - Reinickendorf geboren.

1953 siedelte ich mit meiner Familie nach Mainz über, wo ich von 1955 bis 1959 die Leibniz - Schule und von 1959 bis 1967 das Humanistische Rhabanus-Maurus-Gymnasium besuchte.

Dort erwarb ich am 13. Juni 1967 das Abitur.

Im Wintersemester 1967/68 nahm ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Rechtswissenschaft auf. Im Frühjahr 1968 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium, welches ich im Sommersemester 1968 in Mainz begann und dort auch weiterführte, bis ich am 6. Dezember 1973 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seit März 1974 arbeite ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Universitätsklinik Mainz.

Am 12. Mai 1972 heiratete ich die Französin Martine Marie-Jeanne Robial.

